

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)

EP 0 913 152 A1



(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

06.05.1999 Patentblatt 1999/18

(51) Int. Cl. 6: A61K 31/485, A61K 47/18

(21) Anmeldenummer: 98120639.4

(22) Anmelddatum: 03.11.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 03.11.1997 DE 29719483 U  
18.11.1997 DE 29720448 U  
23.07.1998 DE 19833028

(71) Anmelder: STADA ARZNEIMITTEL AG  
61118 Bad Vilbel (DE)

(72) Erfinder:

- Hansen, Peter Dr.  
63303 Dreieich (DE)
- Hofmann, Herbert  
61206 Wöllstadt (DE)
- Schumann, Christof  
35767 Breitscheiderebach (DE)

(74) Vertreter:

Maiwald, Walter, Dr. Dipl.-Chem.  
Maiwald GmbH,  
Postfach 33 05 23  
80065 München (DE)

(54) Stabilisiertes Kombinationsarzneimittel enthaltend Naloxone und ein Opiatanalgetikum

(57) Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens ein Opiatanalgetikum, Naloxon und einen Komplexbildner enthalten. Durch den Zusatz des Komplexbildners wird die Dimerisierung des Naloxon verhindert, so daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lagerstabil sind.

Abstract (Basic): EP 913152 A1 NOVELTY - A complex former is included in pharmaceutical compositions containing an opiate and naloxone to prevent the dimerization of the naloxone.

DETAILED DESCRIPTION - Pharmaceutical compositions contain: (a) at least one opiate analgesic or one of its salts; (b) naloxone or one of its salts; and (c) a complex former. ACTIVITY - Analgesic. MECHANISM OF ACTION - Morphine antagonist. USE - For the treatment of severe pain. ADVANTAGE - Incorporation of a complex former prevents or reduces dimerization of the naloxone and in turn improves storage stability of the pharmaceutical compositions. pp; 8 DwgNo 0/0 Title Terms: PHARMACEUTICAL; COMPOSITION; CONTAIN; OPIATE; ANALGESIC; NALOXONE; ADD; COMPLEX; FORMER Derwent Class: B02; B05 International Patent Class (Main): A61K-031/485 International Patent Class (Additional): A61K-047/18 File Segment: CPI

EP 0 913 152 A1

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen Komplexbildner enthalten.

[0002] Im Stand der Technik sind Arzneimittel bekannt, die Naloxon in Kombination mit beispielsweise Tilidin enthalten. Tilidin ist ein potentes Schmerzmittel zur Behandlung von starken oder sehr starken Schmerzen und gehört zur Gruppe der morphinartig wirkenden Analgetika. Das in solchen Kombinationspräparaten enthaltende Naloxon ist ein Morphin-Antagonist und soll die mißbräuchliche Anwendung des Opiatanalgetikums, mit dem eine starke Suchtgefahr verbunden ist, in Kombinationsfertigarzneimitteln verhindern.

[0003] Naloxon hat eine dem Morphin ähnliche Grundstruktur und kann wie dieses über einen radikalischen Prozeß zu einem Dimeren, dem 2,2'-Bisnaloxon bzw. Pseudonaloxon, reagieren. Diese Reaktion kann von Metallionen, beispielsweise Eisenionen, katalysiert werden. Durch diese katalytische Reaktion des Naloxons wird die Wirkung als Morphin-Antagonist vermindert, was zu einem nachteiligen bzw. mißbräuchlichen Einsatz des Fertigarzneimittels führen kann.

[0004] In dem erst nach dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung veröffentlichten deutschen Gebrauchsmusters 297 19 704 wird die Stabilisierung Naloxon-haltiger Zusammensetzungen durch Zusatz bestimmter, die Bildung des 2,2'-Bisnaloxons zurückdrängender Verbindungen beschrieben. Als geeignete Stabilisatoren werden Tocopherolacetat, Ascorbinsäure und als bevorzugte Substanz Natriumbisulfit exemplifiziert, die den zu stabilisierenden Zusammensetzungen in einer Menge von mindestens 0,001 Gew.-% zugesetzt werden müssen. Ein Hinweis auf stabilisierte Kombinationspräparate umfassend Naloxon und ein Opiatanalgetikum wie beispielsweise Tilidin findet sich in diesem Gebrauchsmuster nicht. Auch findet sich kein Hinweis darauf, daß der Stabilisator in aus pharmazeutischer Sicht vorteilhaften niedrigen Gehalten zugesetzt werden könnte.

[0005] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, welche mindestens ein Opiatanalgetikum und Naloxon in pharmazeutisch wirksamen Mengen enthält, wobei diese pharmazeutische Zusammensetzung lagerstabil sein soll, d.h. insbesondere die Dimerisierung von Naloxon verhindert werden soll.

[0006] Diese Aufgabe wird durch die im unabhängigen Anspruch definierte Zusammensetzung gelöst.

[0007] Die unabhängigen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung.

[0008] Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zusammensetzung angegeben, die mindestens ein Opiatanalgetikum oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wie Naloxon · HCl · 2H<sub>2</sub>O, und mindestens einen Komplexbildner enthält. Beispiele für Opiatanalgetika sind Tilidin, Tilidin · HCl, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Pethidin, Pentazosin und Buprenorphin.

[0009] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Komplexbildner ein Salz der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), wobei der Komplexbildner vorzugsweise in einer Konzentration von 0,000001 bis 0,1 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,0005 bis 0,01 Gew.-%, am meisten bevorzugt 0,001 bis 0,002 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung, beträgt. Vorzugsweise wird das Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure verwendet.

[0010] Die Konfektionierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung unterliegt keiner besonderen Beschränkung, und sie kann in flüssiger, gelartiger oder fester Darreichungsform vorliegen.

[0011] Es ist zwar bekannt, daß die Dimerisierung des Naloxons möglicherweise katalysierenden Eisenionen durch Komplexbildner, wie beispielsweise Salze von EDTA, komplexiert werden können, jedoch scheinen bei der vorstehend genannten Dimerisierungsreaktion von Naloxon zu 2,2'-Bisnaloxon noch weitere Faktoren eine Rolle spielen. So zeigen auch in Glasgefäßen hergestellte Formulierungen, die keinerlei Metallkontakt hatten, in sogenannten Streßversuchen einen deutlichen Anstieg des Gehalts an 2,2'-Bisnaloxon. In den der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Untersuchungen wurde ferner festgestellt, daß auch das in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthaltende Opiatanalgetikum die Dimerisierung des Naloxons fördert.

[0012] Der pH-Wert von z.B. Tilidin · HCl und Naloxon · HCl enthaltenden Zusammensetzungen liegt üblicherweise bei etwa 1,5. Bei diesem pH-Wert liegen die Salze von EDTA aber in der zur Metallionenkomplexierung unwirksamen Säureform vor.

[0013] Überraschenderweise wurde jedoch festgestellt, daß durch Zusatz von EDTA-Salzen zu Naloxon enthaltenden Opiatanalgetika-Formulierungen die Dimerisierung von Naloxon zu 2,2'-Bisnaloxon vollständig verhindert bzw. vermindert werden kann.

[0014] Die nachstehenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung.

[0015] Eine rein wässrige Formulierung des Opiatanalgetikums Tilidin · HCl in Kombination mit Naloxon wird durch Zusatz von 0,0015 Gew.-% Natrium-EDTA stabilisiert. Die Formulierung hat folgende Zusammensetzung:

55 Beispiel 1

[0015] Eine rein wässrige Formulierung des Opiatanalgetikums Tilidin · HCl in Kombination mit Naloxon wird durch Zusatz von 0,0015 Gew.-% Natrium-EDTA stabilisiert. Die Formulierung hat folgende Zusammensetzung:

5

10

15

1,0 ml Lösung enthalten:	
Tilidin · HCl · 0,5 H <sub>2</sub> O	71,458 mg
Naloxon · HCl · H <sub>2</sub> O	6,080 mg
Natriumbenzoat	1,20 mg
Salzsäure 25%	4,75 mg
Natrium-EDTA (Dinatrium-Salz)	0,015 mg
Gereinigtes Wasser	927,9865 mg
	<u>1011,476 mg</u>

Beispiel 2

[0016] Eine wäßrig/ethanolische Formulierung des Opiatanalgetikums Tilidin · HCl in Kombination mit Naloxon wird durch Zusatz von 0,00097 Gew.-% Na-EDTA stabilisiert. Die Formulierung hat folgende Zusammensetzung:

25

30

35

0,72 ml Lösung enthalten:	
Tilidin · HCl · 0,5 H <sub>2</sub> O	51,45 mg
Naloxon · HCl · H <sub>2</sub> O	4,40 mg
Ethanol 96%	72,10 mg
Salzsäure 25%	1,96 mg
Natrium-EDTA (Dinatrium-Salz)	0,007 mg
Gereinigtes Wasser	<u>587,21 mg</u>
	717,127 mg

Beispiel 3

[0017] Formulierungen gemäß Beispiel 2 mit oder ohne Zusatz von Natrium-EDTA wurden einerseits in einem Metallgefäß und andererseits in einem Glasgefäß hergestellt und anschließend einem Streßtest (2 bzw. 5 Tage bei 60°) unterworfen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

	Ausgangswert	Streßtest 2 Tage 60°C	Streßtest 5 Tage 60°C
ohne Natrium-EDTA Zusatz (hergestellt in einem Metallgefäß)	0,125%	2,406%	3,529%
mit Natrium-EDTA Zusatz (hergestellt in einem Metallgefäß)	0,156%	0,143%	0,142%
ohne Natrium-EDTA Zusatz (hergestellt in einem Glasgefäß)	0,176%	2,696%	nicht geprüft
mit Natrium-EDTA Zusatz (hergestellt in einem Glasgefäß)	0,102%	0,124%	0,119%

[0018] Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß der Zusatz von Natrium-EDTA zu einer Tilidin und Naloxon enthaltenden

Formulierung eine Dimerisierung von Naloxon zu 2,2'-Bisnaloxon verhindert, und demgemäß die Lagerstabilität derartiger Arzneimittelformulierungen mit einem Zusatz an Komplexbildnern deutlich verbessert ist.

Beispiel 4

[0019] Formulierungen gemäß Beispiel 2 mit variablen Gehalten an Natrium-EDTA werden Streßtests unterzogen und die Gehalte an 2,2'-Bisnaloxon bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Stabilisierender Einfluß von EDTA in Abhängigkeit von der EDTA-Konzentration			
Natriumedetat konz.	Gehalt an 2,2'-Anfangswert	Bisnaloxon gelagert bei 3 Tage	60°C 2 Wochen
0,0000%	0,084%	3,8%	5,14%
0,001% (10 ppm)	0,059%	0,077%	0,104%
0,0005% (5 ppm)	0,065%	0,084%	0,103%
0,0002% (2 ppm)	0,055%	0,096%	0,120%
0,0001% (1 ppm)	0,057%	0,098%	0,143%
0,00005% (0,5 ppm)	0,057%	0,109%	0,162%

[0020] Die tabellierten Werte zeigen deutlich, daß das Natrium-EDTA selbst bei einer Konzentration von 0,5 ppm noch einen stabilisierenden Einfluß ausübt.

Beispiel 5

[0021]

a) Das in Beispiel 2 beschriebene Tilidin/Naloxon-Kombinationspräparat wird mit Natrium-EDTA-Gehalten von 0,002 und 0,0005 Gew.-% formuliert. Zu Vergleichszwecken wird eine identische Zusammensetzung präpariert, die jedoch statt Natrium-EDTA 0,0005 Gew.-% Natriumbisulfit als Stabilisator enthält. Die Zusammensetzungen werden wiederum einem Streßtest unterzogen und die Gehalte an 2,2'-Bisnaloxon bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

Stabilisierende Wirkung von Natriumbisulfit im Vergleich zu Natrium-EDTA bei Tilidin/Naloxon-Kombinationspräparaten			
	Gehalt an 2,2'	-Bisnaloxon	
	0 Tage	3 Tage 60°C	14 Tage 60°C
Tilidin/Naloxon Kombination ohne Stabilisator	0,124%	6,564%	6,829%
0,002% Na-EDTA	0,097%	0,101%	0,086%
0,0005% Natriumbisulfit	0,089%	3,501%	5,923%
0,00005% Na-EDTA	0,087%	0,104%	0,105%

Es wird deutlich, daß die stabilisierende Wirkung von Natriumbisulfit bei geringeren Konzentrationen im Gegensatz zu der von EDTA kaum nachweisbar ist.

b) Es werden wie zuvor beschriebene Zusammensetzungen unter Zusatz von Natrium-EDTA bzw. Natriumbisulfit hergestellt, allerdings ohne Zusatz von Tilidin. Diese "Monopräparate" werden wiederum Streßtests unterzogen und die 2,2'-Bisnaloxongehalte bestimmt. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Stabilisierende Wirkung von Natriumbisulfit im Vergleich zu Natrium-EDTA bei Naloxon-Mono- präparaten			
	Gehalt an 2,2'- Bisnaloxyon	Bisnaloxyon	
	0 Tage	3 Tage 60°C	14 Tage 60°C
Naloxon Mono Rezeptur ohne Stabilisator	0,079%	1,530%	3,480%
0,002% Na-EDTA	0,077%	0,077%	0,077%
0,0005% Natriumbisulfit	0,082%	0,081%	0,780%
0,0005% Na-EDTA	0,077%	0,099%	0,085%

Es zeigt sich, daß die Mengen an gebildetem 2,2'-Bisnaloxyon im Monopräparat sehr viel geringer sind, als bei dem Tildin/Naloxon-Kombinationspräparat, daß also das Tildin eine entscheidende Rolle für die Dimerisierung des Naloxons spielt. Auch bei den Monopräparaten ist das Natrium-EDTA dem Natriumbisulfit bei niedrigen Konzentrationen hinsichtlich der stabilisierenden Wirkung deutlich überlegen.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein Opiatanalgetikum oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen Komplexbildner.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Opiatanalgetikum Tildin und dessen pharmazeutisch verträgliches Salz Tildinhydrochlorid ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Komplexbildner ein Salz der Ethyleniamintetraessigsäure ist, insbesondere deren Natriumsalz.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Komplexbildner in einer Konzentration von 0,000001 bis 0,1 Gew.-% bevorzugt 0,0005 bis 0,01 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,001 bis 0,002 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung, vorliegt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, welche in flüssiger, gelartiger oder fester Darreichungsform vorliegt.

40

45

50

55

Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 98 12 0639

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		BETRIFF ANSPRUCH	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl6)				
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile						
Y	DE 44 23 850 A (LABTEC GMBH) 11. Januar 1996 * Seite 3; Beispiel 2 * * Seite 2, Zeile 39 - Zeile 55 *	1,2,4,5	A61K31/485 A61K47/18				
Y	WO 94 10129 A (GOEDECKE AG ; HERRMANN WOLFGANG (DE); KNAPP ARMIN (DE); KLAUSMANN H) 11. Mai 1994 * Seite 7; Beispiel 2 *	1,2,4,5					
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9604 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 96-035828 XP002092829 -& JP 07 304673 A (SEKISUI CHEM CO LTD) , 21. November 1995 * Zusammenfassung * -& CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 10, 4. März 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 121173, COTA T. ET AL: "Transdermal adhesive preparations containing morphine and its anagonists" XP002092828 * Zusammenfassung * -& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 003, 29. März 1996 & JP 07 304673 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 21. November 1995 * Zusammenfassung *	1,5					
X	WO 97 04835 A (CIBA GEIGY AG ; LANG STEFFEN (CH)) 13. Februar 1997 * Seite 5, Zeile 25 - Seite 6, Zeile 31 *	1,5 -/-					
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">A61K</td> </tr> </table>				RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl6)		A61K	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl6)							
A61K							
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1"> <tr> <td>Recherchenort DEN HAAG</td> <td>Abschlußdatum der Recherche 10. Februar 1999</td> <td>Prüfer Boulois, D</td> </tr> </table>				Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 10. Februar 1999	Prüfer Boulois, D	
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 10. Februar 1999	Prüfer Boulois, D					
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze      E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder      nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist      D : in der Anmeldung angeführtes Dokument      L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument      &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes      Dokument</p>					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur							



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 12 0639

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)						
T	WO 98 35679 A (GOEDECKE AG) 20. August 1998 * Seite 4, Zeile 13 - Seite 5, Zeile 2 *	1-5							
A	EP 0 144-243 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD) 12. Juni 1985 * Seite 9; Beispiel 1 *	1							
A	FEY H. ET AL: "Wörterbuch der Kosmetik" 1990, WVG, STUTTGART XP002092827 169750 * Seite 243 * * Seite 50 *	1							
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>10. Februar 1999</td> <td>Boulois, D</td> </tr> </table>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	10. Februar 1999	Boulois, D
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	10. Februar 1999	Boulois, D							
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : nichtschriftliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>									

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 12 0639

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

10-02-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4423850	A	11-01-1996		DE 59500266 D EP 0709088 A		03-07-1997 01-05-1996
WO 9410129	A	11-05-1994		AT 150004 T AU 683229 B AU 5370894 A BG 99565 A CA 2147759 A CZ 9501052 A DE 59305805 D DK 665830 T EP 0665830 A ES 2098792 T FI 951961 A GR 3023186 T HU 73787 A JP 8502505 T MX 9306607 A NO 951532 A NZ 257338 A PL 308358 A PL 174739 B SK 52895 A US 5693669 A		15-03-1997 06-11-1997 24-05-1994 31-01-1996 11-05-1994 18-10-1995 17-04-1997 01-09-1997 09-08-1995 01-05-1997 25-04-1995 30-07-1997 30-09-1996 19-03-1996 29-04-1994 21-04-1995 26-03-1996 24-07-1995 30-09-1998 06-12-1995 02-12-1997
WO 9704835	A	13-02-1997		AU 6657396 A		26-02-1997
WO 9835679	A	20-08-1998		DE 29719704 U EP 0880352 A		22-01-1998 02-12-1998
EP 0144243	A	12-06-1985		AU 569930 B AU 3632984 A CA 1234353 A DK 577984 A, B, GB 2150832 A, B GR 81186 A IE 57876 B JP 1780447 C JP 4069605 B JP 60146824 A PT 79615 B US 4582835 A		25-02-1988 13-06-1985 22-03-1988 07-06-1985 10-07-1985 08-04-1985 05-05-1993 13-08-1993 06-11-1992 02-08-1985 18-11-1986 15-04-1986